



# Mechanism of Coronary Hyperconstricting Responses after Drug-Eluting Stents Implantation in Pigs in Vivo

著者	西宮 健介
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15677号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/58488">http://hdl.handle.net/10097/58488</a>

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 Mechanism of Coronary Hypercontracting Responses after Drug-Eluting Stents Implantation in Pigs in Vivo (薬剤溶出性ステント留置後の冠動脈過収縮反応の機序に関するブタモデルを用いた検討)

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

内科病態学講座 循環器内科学分野

氏名 西宮 健介

【背景】薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stents, DES) は冠動脈硬化症の治療デバイスとして広く用いられている。DES の登場により、従来問題となっていたステント留置後再狭窄のリスクは大いに軽減された。しかし近年、DES 留置後の冠動脈過収縮反応の問題が報告され、冠動脈狭窄の解除後も持続する胸痛をもたらす重大な合併症として、大いに注目されている。近年、Shiroto らは第 1 世代 DES、シロリムス溶出性ステント (Sirolimus-eluting stent, SES) がステント周囲の Rho キナーゼ活性化を介して冠動脈過収縮を惹起することを明らかにした。本邦では現在、治療手技面の利便性が向上した第 2 世代 DES、エヴェロリムス溶出性ステント (Everolimus-eluting stent, EES) が広く用いられており、さらに近年、生体吸収型ポリマーを搭載した第 3 世代 DES、バイオリムス A9 溶出性ステント (Biolimus A9-eluting stent, BES) が登場し、従来型 DES に纏わる一連の合併症の回避に期待がもたれているが、新世代 DES が DES 留置後の冠動脈過収縮反応を長期的に抑制し得るか否かを、分子機序に踏み込んで論じた報告はない。一方、過収縮反応の病巣となっているステント端近傍の病態は、現在まで全く明らかにされていない。過去に Shimokawa らは、ブタモデルにおいて冠動脈外膜側の慢性炎症性刺激が冠攣縮を惹起し得ることを報告している。さらに近年、冠動脈疾患における冠動脈外膜、特に外膜側血管栄養血管 (Vasa vasorum) の関与が注目されてきているが、DES 留置が冠動脈外膜側の炎症や Vasa vasorum に影響を及ぼすか否か、あるいは DES 留置後の冠動脈過収縮反応の病態に冠動脈外膜が関与するか否かは解明されていない。

【目的】本研究の目的は、第 1 世代 SES と第 3 世代 BES のあいだに冠動脈収縮反応の差異が生じるか否かを短期的・長期的に確認し、ステント近傍過収縮部、特に冠動脈外膜側の炎症性変化と Vasa vasorum に着目して分子機序に踏み込んだ検討を行うことである。

【方法】ミニブタ冠動脈の左前下行枝と左回旋枝に SES・BES を交互に留置し、1・3・6ヶ月後に冠動脈造影と In vivo で冠血管機能評価を同一個体に施行した (各群 n=18)。冠動脈収縮反応はハイドロキシファスジル (選択的 Rho キナーゼ阻害薬) 冠動脈注入 (冠注) 前後のセロトニン冠注に対して、また、冠動脈拡張反応はブラジキニンとニトログリセリンの冠注に対して評価した。留置後 1・6ヶ月の摘出血管を用いてマイクロ-CT 撮像 (各群 n=3)、組織学的評価 (各群 n=6) を加え、冠動脈外膜に着目した検討を行った。

【結果】留置後 1ヶ月の時点で、セロトニン冠注に対する冠動脈収縮反応は、SES に比較して BES で有意に抑制され (SES;  $52 \pm 7\%$  vs. BES;  $22 \pm 3\%$ ,  $P < 0.01$ )、ハイドロキシファスジルの前投与により一様に回避された。冠動脈収縮反応の 2 群間における有意な差は留置後 3・6ヶ月まで存続した。一方、ブラジキニンとニトログリセリ

(書式 18) 課程博士

冠注に対する拡張反応は両群同等であった。マイクロCT撮像により、留置後1・6ヶ月ともに、SES留置血管でステント周囲に高度のVasa vasorumの増生を認め、ステント近傍過収縮部に伸長する様子が観察された。留置後1ヶ月のステント近傍過収縮部における免疫組織学的検討から、SESに比較してBESで外膜側のVasa vasorum・マクロファージ数は有意に少なく、同時にRhoキナーゼの活性化が抑制されていた (SES,  $79 \pm 8$  vs. BES,  $33 \pm 14$   $P < 0.01$ ; SES,  $48 \pm 9$  vs. BES,  $23 \pm 7$ ,  $P < 0.05$ ; SES,  $2.3 \pm 0.2$  vs. BES,  $1.7 \pm 0.1$ ,  $P < 0.01$ , respectively)。2群間の差は、留置後6ヶ月まで存続した。冠動脈収縮反応とVasa vasorum、マクロファージ数、Rhoキナーゼ活性化の間にはいずれも有意な正の相関を認めた。

**【結論】** 本研究により、第3世代BESは、第1世代SESと比較して冠動脈過収縮反応を短期的、長期的に有意に軽減し得ることを確認した。SES留置後のステント近傍過収縮部では、外膜側のVasa vasorumの増生と高度の炎症性変化、中膜平滑筋層のRhoキナーゼ活性化を介して、冠動脈過収縮が生じており、一方、BESではVasa vasorumの増生、炎症性変化、Rhoキナーゼ活性化の阻害により、冠動脈過収縮反応の抑制効果がもたらされているものと考えられた。